

<https://helda.helsinki.fi>

Narkolepsian moninainen oirekuva ja käypä diagnostiikka

Partinen, Markku

2018

Partinen , M , Alakuijala , A , Sarkanen , T & Sved , G 2018 , ' Narkolepsian moninainen oirekuva ja käypä diagnostiikka ' , Duodecim , Vuosikerta. 134 , Nro 17 , Sivut 1689-1698 . < <https://www.duodecimlehti.fi/api/pdf/duo14482> >

<http://hdl.handle.net/10138/305693>

publishedVersion

Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.

This is an electronic reprint of the original article.

This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.

Please cite the original version.

Markku Partinen, Anniina Alakuijala, Tomi Sarkanen ja Gabriele Sved

Narkolepsian moninainen oirekuva ja käypä diagnostiikka

Narkolepsia on keskushermostoperäinen unihäiriö, jonka keskeisiä oireita ovat poikkeava päiväaikainen väsymys, tahaton nukahtelu, katapleksia ja rikkonainen yöuni. Muita narkolepsian klassisia oireita ovat nukahtamis- ja heräämisvaiheen aistiharhat ja unihalvaukset. Narkolepsia jaetaan kahteen alamuotoon. Tyypin 1 narkolepsiassa aivo-selkäydinnesteen oreksiinipitoisuus on poikkeavan pieni. Huomattavasti harvinaisemmassa tyypin 2 narkolepsiassa ei esiinny katapleksiaa ja oreksiinipitoisuus on viitealueella. Diagnostiikassa suljetaan pois muut päiväaikaista väsymystä aiheuttavat syyt, kuten unen puute, unijakson viivästyminen, uniapnea, krooninen väsymysoireyhtymä, aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriö (ADHD), jaksottainen liikaunisuus sekä elimelliset (esimerkiksi diabetes, hypotyreoosi) ja psykiatriset syyt. Sekundaarisen narkolepsian syitä ovat muun muassa aivovammat, aivokasvaimet ja harvinaiset perinnölliset sairaudet.

Narkolepsian esiintyvyys länsimaissa on arviolta 20–50 tapausta 100 000 henkilöä kohti (1). Narkolepsia alkaa useimmiten 9–17 vuoden iässä (1,2). Sairastuminen alle viisivuotiaana tai yli 40-vuotiaana on harvinaista. Narkolepsian tunnettuus on lisääntynyt huomattavasti vuoden 2010 jälkeen, kun kävi ilmi, että suuri joukko erityisesti lapsia sairastui narkolepsiaan H1N1-influenssarokotuksen jälkeen (3,4). Sitten ilmi ilmentynyt Euroopassa näyttää palanneen H1N1-pandemiaa edeltäneelle tasolle (5).

Vuonna 2014 julkaistussa kansainvälisen unihäiriöluokituksen kolmannessa painoksessa (International Classification of Sleep Disorders, ICSD-3) narkolepsia jaetaan kolmeen alamuotoon (6). Tyypin 1 narkolepsiaan liittyy todennäköisesti autoimmuunireaktion aiheuttama aivojen oreksiinia (hypokretiinia) tuottavien solujen tuhoutuminen ja aivo-selkäydinnesteessä havaittava oreksiinivaje (alle 150 pg/ml) (6,7). Tyypin 2 narkolepsian etiologia on epäselvä, ja sen erottaminen idiopaattisesta liikaunisuudesta (idiopaattinen hypersistomia) on joskus erittäin vaikeaa (8–10). Kolmas narkolepsian muoto on sekundaarinen narkolepsia, jonka syynä voi olla esimerkiksi

aivovamma, aivoverenkiertohäiriö, MS-tauti tai aivokasvain. Aivo-selkäydinnesteen oreksiinipitoisuus voi olla pienentynyt myös sekundaarisen narkolepsian yhteydessä.

Narkolepsian patofysiologiaa ja H1N1-rokotuksen vaikutusta on käsitelty Aikakauskirjassa aiemmin (7). Päiväväsymysoireisen potilaan diagnostiikka on käsitelty aiemmin myös Lääkärilehdessä (11). Tyypin 2 narkolepsian, idiopaattisen liikaunisuuden ja muiden harvinaisten keskushermostoperäisten liikaunisuuksien diagnostiikka on haastavaa, ja tyypin 1 narkolepsian diagnostiikkaankin liittyy sudenkuoppia.

Narkolepsian oireet

Klassisen vuonna 1960 julkaistun ”narkolepsiatetradin” oireita ovat tahaton nukahtelu, katapleksia, hypnagogiset (nukahtamisvaiheen) aistiharhat ja unihalvaukset (12). Täydellinen narkolepsiatetradi todetaan vain noin kolmasosalla narkolepsiapotilaista. Narkolepsian yleisimmät oireet ovat tahaton nukahtelu, katapleksia ja huonolaatuinen yöuni.

Poikkeava päiväaikainen väsymys, tahaton nukahtelu ja rikkonainen yöuni. Tervekin ihminen voi helposti torkahtaa esimerkiksi

Ydinasiat

- ▶ Narkolepsian diagnostisia menetelmiä ovat anamneesin ja kliinisen tutkimuksen lisäksi nukkumispäiväkirja, aktigrafia, unipolygrafia, univiivetestit, HLA-määrittely ja aivo-selkäydinnesteen oreksiinipitoisuuden määrittely.
- ▶ Narkolepsiaa yleisempiä päiväaikaisen väsymyksen syitä ovat unen puute, uni-valvetrytmin häiriöt, lääkkeiden käyttö, psykiatriset syyt sekä monet muut elimelliset sairaudet.
- ▶ Tyypin 1 narkolepsiassa aivo-selkäydinnesteen oreksiinipitoisuus on poikkeavan pieni.
- ▶ Katapleksia ja huonolaatuinen yöuni ovat tyypillisiä tyypin 1 narkolepsian yhteydessä.
- ▶ Harvinaisemman tyypin 2 narkolepsian etiologia on heterogeeninen, ja sen erottaminen idiopaattisesta liikaunisuudesta on vaikeaa.

sohvalla maatessaan tai television ääreen. Univajeesta kärsivä ihminen nukahtelee usein junatai bussimatkalla, oppitunneilla ja kokouksissa. Narkolepsiapotilas nukahtelee usein myös tarkkaavuutta vaativissa tilanteissa, kuten syödessään, leikkiessään, koulussa koetilanteissa ja kesken työpäivän. Myös hoitamaton uniapneaa sairastava potilas saattaa nukahdella ilman selviä ennako-oireita, mutta nukahtelu ei ole yhtä toistuvaa kuin narkolepsiassa.

Narkolepsiapotilaan päiväaikainen vireystila vaihtelee ja yöuni on huonolaatuista. Lyhyet 15–30 minuutin päiväunet virkistävät narkolepsiapotilasta kuten ketä tahansa edellisenä yönä huonosti nukkunutta. Idiopaattista liikaunisuutta sairastava voi nukkua päivisin useita tunteja, ja päiväunia seuraa usein ”unihumala” eli sekavana havahtuminen (sleep drunkenness). Tällöin virkistyminen voi kestää pitkään, potilas on tokkurainen ja käytös voi olla sekavaa. Unihumalaa lievempää lyhytkestoista unikitkaa (sleep inertia) voi heräämisen yhtey-

dessä esiintyä terveelläkin ihmisellä etenkin univajeen seurauksena. Narkolepsiaa sairastavien yöuni kestää useimmiten 6–9 tuntia ja on yleensä huonolaatuista, pirstaleista ja katkoista (1,13). Idiopaattisessa liikaunisuudessa yönun pituus on usein yli kymmenen tuntia ja unen laatu on hyvää. Voimakas aamuväsymys ja siihen liittyvä unihumala viittaavat enemmän idiopaattiseen liikaunisuuteen kuin narkolepsiaan.

Katapleksia on keskeinen tyypin 1 narkolepsian oire. Sillä tarkoitetaan äkillistä, yleensä positiivisen tunne-elämyksen yhteydessä ilmenevää symmetristä lihasjänteyden menetystä, joka kestää alle kahdesta sekunnista 30 sekuntiin. Yli kahden minuutin kestoiset katapleksia-kohtaukset ovat harvinaisia. Tyypillisiä laukaisevia tekijöitä ovat ”hervoton nauraminen”, nokkelan huomautuksen tai vitsien kuuleminen tai kertominen, ilahtuminen, yllättyminen ja myös esimerkiksi tietokoneella tai pelikonsolilla pelaaminen. Varsinkin sairauden alkuvaiheessa katapleksiaa voi esiintyä jopa useita kymmeniä kertoja päivässä.

DSM-5-luokituksessa varman katapleksian diagnosointi edellyttää ainakin muutaman katapleksia-kohtauksen esiintymistä kuukausittain. Yli puolet potilaista kertoo saavansa jonkinlaisia ennakkotuntemuksia tulevasta katapleksia-kohtauksesta (14). Yleistynyt katapleksia-kohtaus käsittää sekä ylä- että alaraajojen lihasjänteyden asteittaisen häviämisen ja lyyhistymisen. Katapleksia-kohtauksiin voi liittyä joskus hallusinatorisia oireita, mutta tajunta säilyy aina normaalina ja loukkaantuminen katapleksian aikana on poikkeuksellista.

Osittaiset katapleksia-kohtaukset ilmenevät tyypillisimmin polvien notkahteluna, pään nyökähdyksinä tai suun aukeamisena. Myös kaksoiskuvat, riippuluomet, puheen puuroutuminen ja käsivoimien hetkellinen heikentyminen ovat mahdollisia. Lapsilla yleisiä osittaisen katapleksian ilmentymiä ovat kielen ulostyöntyminen, kulmakarvojen kohoaminen, kasvojen virnistely, puhumisen vaikeutuminen ja leuan lokahtaminen. Väsymys, nukahtelu ja katapleksia voivat alkaa samanaikaisesti, mutta keskimääräinen viive väsymyksen ja katapleksian alkamisen välillä on noin 2,8 vuotta, jos-

kus jopa yli kymmenen vuotta. Noin 7 %:lla tyyppin 1 narkolepsiapotilaista katapleksiaoireet alkavat ennen selviä väsymysoireita (13,14).

Tyyppin 1 narkolepsian diagnoosi ilman lannepistoa ja aivo-selkäydinnesteen oreksiinipitoisuuden määrittystä edellyttää varman katapleksian tunnistamista. Jos lääkäri toteaa tunne-elämyksen laukaiseman kohtauksen aikana potilaan jänneheijasteiden puuttumisen, kyseessä on varmasti katapleksia. Jopa lähes viidesosalla terveistä ihmisistä voi esiintyä lievävhköä katapleksiaa joskus, esimerkiksi hervottomasti nauttaessa tai yllättävissä tilanteissa (15,16). Epävarma tai vain muutaman kerran elämässä nauramisen yhteydessä esiintynyt polvien notkahtelu tai lihasvoimien heikentyminen ei täytä varman narkolepsiaan liittyvän katapleksian kriteerejä. Tällaisessa tapauksessa tulkitaan, että potilaalla ei ole katapleksiaa.

Varmat, toistuvat ja dokumentoidut katapleksia-kohtaukset viittaavat vahvasti tyyppin 1 narkolepsiaan. Katapleksian tunnistamisessa voidaan hyödyntää hyvin validoituja narkolepsian seurantaskaalioja, kuten Ullanlinnan narkolepsia-asteikkoa (UNS) (17). Katapleksia-kohtauksia voidaan koettaa provosoida myös näyttämällä hauskoja videoita. Sairauskertomukseen tulee kirjata katapleksia-kohtausten tyyppi, alkamisaika, provosoivat tekijät, kesto ja tiheys. Mahdollinen videokuva provokaatiotilanteesta tallennetaan.

Katapleksia-kohtauksia voi esiintyä myös aiavamman aiheuttaman hypotalamusvaurion, limbisen enkefaliitin, paraneoplastisten oireyhtymien ja eräiden perinnöllisten harvinaisten sairauksien yhteydessä (1,18). Iän myötä katapleksia usein lievenee, ja katapleksia-kohtaukset voivat loppua lähes kokonaan vanhuusiässä. Katapleksia on harvinaista keskityttäessä esimerkiksi johonkin työsuoritukseen ja autolla ajettaessa (1,18).

Muita narkolepsian oireita

Hypnagogiset aistiharhat eli nukahtamisvaiheeseen liittyvät ja hypnopompiset eli heräämisvaiheeseen liittyvät aistiharhat ovat useimmiten monimuotoisia näkö- tai tuntuharhoja, mutta myös kuuloharhoja voi esiintyä. Hajua-

tiharhat ovat erittäin harvinaisia (19). Aistiharhoja esiintyy noin 60–65 %:lla narkolepsiapotilaista.

Unihalvaus on nukahtamis- tai heräämisvaiheessa ilmenevä muutamista sekunneista muutama minuuttiin kestävä tila, jolloin henkilö ei pysty liikkumaan eikä puhumaan. Potilas voi kokea unihalvauksen ahdistavana ja siihen voi liittyä aistiharhoja. Unihalvauksia esiintyy 25–40 %:lla narkolepsiaa sairastavista. Satunnaisia unihalvauksia esiintyy liki 8 %:lla väestöstä etenkin univajeen tai epäsäännöllisen unirytmien yhteydessä. Isoloitunut unihalvaus esiintyy usein suvuttaen. Paniikkihäiriöpotilailla satunnaisten unihalvausten esiintyvyys on jopa 35 % (20).

Narkolepsiapotilailla voi esiintyä muisti- ja keskittymisvaikeuksia. Jopa yli 80 %:lla esiintyy automaattista käyttäytymistä, jolla tarkoitetaan tietyn asian tai tehtävän suorittamista ikään kuin puoliautomaattisesti ilman muistikuvia tapahtuneesta. Jopa yli kolmanneksella narkolepsiapotilaista havaitaan ADHD-piirteitä, jotka ilmenevät tarkkaavuuden häiriöinä (21).

Painon lisääntyminen. Etenkin lapsilla sairauden alkuun liittyy usein painon lisääntyminen. Oreksiinia tuottavat ja niiden läheisyydessä sijaitsevat melanokortikotropiinia tuottavat hermosolut osallistuvat myös ruokahalun säätelyyn. Narkolepsiaan liittyy usein hedonistisen, nautinnonhaluisen ruokahalun säätelyn häiriö ja ahmimista (1,22). Italialaisessa 42 lapsen tutkimuksessa ennenaikainen murrosikä oli narkolepsiaa sairastavilla yleisempää (noin 17 %) verrattuna iän osalta vakioituihin ylipainoihin verrokkeihin (1,9 %) (23).

Psykoottiset oireet. Narkolepsiapotilailla voi esiintyä myös psykoottisia oireita muistut-tavia kuuloharhoja ja harhaluuloja. Myös narkolepsian hoidossa käytetty natriumoksibaatti saattaa aiheuttaa voimakkaita ja todentuntuisia kuuloharhoja (24,25). Erotusdiagnoosi on joskus vaikeaa, koska skitsofrenia on narkolepsiaa sairastavilla yleisempää kuin väestössä keskimäärin (26).

Oreksiinijärjestelmä säätelee muun muassa dopaminergisiä mesokortikolimbisia ja mesokortikostriataalisia ratoja, joilla on tärkeä rooli

TAULUKKO 1. ICSD-3 luokituksen mukaiset tyypin 1 narkolepsian diagnostiset kriteerit (6).

Tyypin 1 narkolepsia

Kriteerien A ja B täytyy täytyä

A. Päivittäinen pakonomainen tarve nukahtaa tai päiväaikainen nukahtelu vähintään kolmen kuukauden ajan.¹

B. Vähintään jompikumpi seuraavista:

1. Katapleksia² ja ≤ 8 minuutin keskimääräinen nukahtamisviive sekä kaksi tai useampia vilkeunialkuista unijaksoa (SOREMP) univiivetestissä (MSLT). SOREMP (15 minuutin kuluessa aloituksesta) edeltävän yön unipolygrafiassa korvaa yhden vilkeunialkuisen unijakson MSLT:ssä.^{3,4}
2. Aivo-selkäydinnesteen oreksiini A -pitoisuus on joko ≤ 110 pg/ml tai kolmannes terveiden henkilöiden keskiarvosta samaa menetelmää käyttämällä.⁵

¹ Nuorilla lapsilla narkolepsia voi joskus ilmetä poikkeavan pitkänä yönä tai keskeytettyjen päiväunien jatkumisena. Kirjoittajien lisäkommentit kriteereihin:

² Tällä tarkoitetaan kiistatonta katapleksiaa (23). Kiistaton katapleksia on parempi tyypin 1 narkolepsian kriteeri kuin vilkeunijaksojen esiintyminen MSLT:ssä. Mikäli katapleksia-anamneesi on epävarma, tulkitaan löydös siten, että potilaalla ei ole katapleksiaa. Tällöin kriteerin B1 täyttyminen jää epävarmaksi.

³ Jos tyypin 1 narkolepsian epäily on kliinisesti vahva, mutta kohdan B1 MSLT-kriteerit eivät täyty, voidaan MSLT toistaa.

⁴ Vastaavasti voi olla aiheellista uusaa MSLT, jos epäillään, että kyseessä voi olla muusta syystä johtuva poikkeava tulos. On huomioitava, ettei MSLT ole spesifinen narkolepsi-alle (25). Tyypin 1 narkolepsiaa sairastavien nukahtamisviive on yleensä alle 5 minuuttia (13).

⁵ Suomessa kolmanneksen rajana on ≤ 150 pg/ml. Täysin normaalin aivo-selkäydinnesteen oreksiinipitoisuuden raja on > 200 pg/ml.

skitsofrenian patofysiologiassa. Samanaikaisen skitsofrenian ja narkolepsian diagnostiikka on erittäin vaativaa. Narkolepsiapotilaan psykoottiset oireet eivät yleensä progredioi ja ovat helpommin hallittavissa kuin skitsofreniaa sairastavan narkolepsiapotilaan oireet. Epäselvissä tapauksissa suositellaan unilääketieteen spesialistien konsultaatiota ennen skitsofreniadiagnoosin tekemistä.

Narkolepsian diagnostinen viive ja sairauden ennuste

Narkolepsian oireisto ja kulku vaihtelevat. Lievaoireiset potilaat pärjäävät jopa ilman lääkitystä, kun taas pieni osa potilaista on työ- ja opiskelukyvöttömiä erilaisista lääkityksistä

huolimatta (27). Aikuisilla narkolepsian diagnostinen viive sairauksien alkamisesta on usein pitkä, mediaaniviive on keskimäärin noin kymmenen vuotta (28). Pisimmillään diagnoosin viiveaika voi ylittää 40 vuotta (1,13,28). Suomessa etenkin lapsilla ja nuorilla diagnostinen viive lyhentyi H1N1-rokotuskampanjaa seuraavan vuoden aikana keskimäärin alle vuoteen (4).

Diagnostiikka

Narkolepsian ja idiopaattisen liikaunisuuden diagnostiset kriteerit on esitetty **TAULUKOIS- SA 1–3** (6,13,23,25). Hyvä anamneesi on narkolepsian diagnostiikassa äärimmäisen tärkeä. Tyypin 1 narkolepsian uusissa diagnostisissa kriteereissä painotetaan kiistattomasti todetun ja varman katapleksia-anamneesin merkitystä (6). Anamneesin tukena suositellaan käytettäväksi UNS:ää (17). Yli 13 pistettä viittaa vahvasti narkolepsian mahdollisuuteen. Mikäli tutkittava saa UNS:stä alle seitsemän pistettä, narkolepsia on erittäin epätodennäköinen.

Univiivetest. Narkolepsian yhteydessä keskimääräinen nukahtamisviive univiivetestissä (multiple sleep latency test, MSLT) on enintään kahdeksan minuuttia, ja vähintään kahdessa neljästä tai viidestä osarekisteröinnistä todetaan SOREM-jakso (sleep onset REM). SOREM määritellään vilkeunen (REM-unen) alkamiseksi 15 minuutin kuluessa nukahtamisesta. Narkolepsiapotilaan vilkeuni alkaa yleisimmin kevyestä N1-unesta tai suoraan valveesta, kun taas univajeen tai muun epäspesifisen syyn takia vilkeuni alkaa useimmiten N2-unen jälkeen. Tutkimusta edeltävänä yönä on tehtävä laaja unipolygrafia, jolla varmistetaan riittävä unen määrä (vähintään kuusi tuntia) ja suljetaan pois uniapnea ja muut unihäiriöt. Mikäli yönunen alussa vilkeuni alkaa alle 15 minuutin kuluessa nukahtamisesta, se vastaa yhtä MSLT:n SOREM-jaksoa (6). Alle 15 minuutin vilkeuniviive unipolygrafiassa voi olla spesifisempi kuin MSLT:n tulos (29).

MSLT:tä valvovilla hoitajilla ja analysoivilla lääkäreillä on oltava riittävä varmuus erityisesti nukahtamisviiveen ja vilkeunen toteamisesta. Jokainen MSLT-osatutkimus tulee lopettaa var-

TAULUKKO 2. ICSID-3 luokituksen mukaiset tyypin 2 narkolepsian diagnostiset kriteerit (6).

Tyypin 2 narkolepsia
Kriteerien A–E täytyy täyttyä
A. Päivittäinen pakonomainen tarve nukahtaa tai päiväaikainen nukahtelu vähintään kolmen kuukauden ajan
B. Enintään 8 minuutin keskimääräinen nukahtamisviive ja kaksi tai useampi vilkeunialkuista unijaksoa (SOREMP) univiivetestissä (MSLT). SOREMP (15 minuutin kuluessa aloituksesta) edeltävässä unipolygrafiassa korvaa yhden vilkeunialkuisen unijakson MSLT:ssä. ¹
C. Ei katapleksiaa ²
D. Joko aivo-selkäydinnesteen oreksiini A -pitoisuutta ei ole mitattu tai se on > 110 pg/ml tai yli kolmanneksen terveiden henkilöiden keskiarvosta. ^{1,3}
E. Liikaunisuus ja MSLT-löydös eivät selity paremmin muilla syillä, esimerkiksi riittämättömällä yöunella, obstruktiivisella uniapnealla, unijakson viivästymsellä, lääkeaineiden tai muiden aineiden käytöllä tai niiden käytön lopettamisella. ⁴

¹Jos oreksiini A -pitoisuus määritetään myöhemmin ja se on joko ≤ 110 pg/ml tai kolmanneksen terveiden henkilöiden keskiarvosta samaa menetelmää käyttämällä, sairaus luokitellaan uudelleen tyypin 1 narkolepsiaksi.

²Jos katapleksia kehittyy myöhemmin, sairaus luokitellaan uudelleen tyypin 1 narkolepsiaksi.

Kirjoittajien lisäkommentit kriteereihin:

³Suomessa kolmanneksen rajana on ≤ 150 pg/ml. Täysin normaali aivo-selkäydinnesteen oreksiinipitoisuus on > 200 pg/ml.

⁴Myös muut somaattiset ja psykiatriset syyt on suljettava pois.

muudella todetun vilkeunivaiheen jälkeen. Jos tutkittavan annetaan nukkua liian pitkään, unipaine voi pienentyä, mikä voi johtaa virheeliseen lopputulokseen. Jos taas vilkeunta ei ilmaannu, tutkimus lopetetaan, kun nukahtamisesta on kulunut 15 minuuttia. Tutkittavan on osarekisteröintien välillä pysyteltävä hereillä.

Poikkeava MSLT-tulos ei riitä narkolepsian diagnosoimiseksi varsinkaan, jos potilaalla ei ole kiistatonta katapleksiaa (6). MSLT:n toistettavuus on huono niin terveiden kuin tyypin 2 narkolepsiaa sairastavienkin osalta (30). Univaje, vuorotyö, muut unihäiriöt, aivovammat ja erilaiset lääkehoidot voivat aiheuttaa poikkeavan unipolygrafia- ja MSLT-tuloksen, jolloin nukahtamisviive on lyhyt tai MSLT:ssä esiintyy SOREM-jaksoja. Tutkimusten mukaan 4–6 %:lla täysin terveistä ihmisistä ja jopa yli

TAULUKKO 3. ICSID-3 luokituksen mukaiset idiopaattisen liikaunisuuden diagnostiset kriteerit (6).

Liikaunisuus
Kriteerien A–F täytyy täyttyä
A. Päivittäinen pakonomainen tarve nukahtaa tai päiväaikainen nukahtelu vähintään kolmen kuukauden ajan ¹
B. Ei katapleksiaa
C. Alle kaksi vilkeunialkuista unijaksoa (SOREMP) univiivetestissä (MSLT) tai ei yhtään, jos edeltävässä unipolygrafiassa todetaan alle 15 minuutin vilkeunen viive ²
D. Vähintään toinen seuraavista: <ol style="list-style-type: none"> 1. ≤ 8 minuutin nukahtamisviive MSLT:ssä 2. Vuorokauden kokonaisuniaika ≥ 660 minuuttia (tyypillisesti 12–14 tuntia)³ 24 tunnin unipolygrafiassa (kroonisen univajeen korjauksen jälkeen suoritettuna) tai aktigrafassa yhdessä unipäiväkirjan kanssa (vähintään seitsemän edellisen päivän keskiarvo uniaikaa rajoittamatta)
E. Riittämättömän yöunen aiheuttama häiriö on suljettu pois (uneliaisuus ei parane kokeilemalla riittävää yöllisen vuoteessaoloajan lisäämistä mieluiten vähintään yhden viikon aktigrafalla varmistettuna).
F. Liikaunisuus ja MSLT-löydös eivät selity paremmin muilla unihäiriöillä, sairauksilla tai lääkeaineiden tai päihteiden käytöllä.

¹Vaikea ja pidentynyt uni-inertia, joka tunnetaan myös unihumalana (määritellään pitkittyneenä heräämisvaikeutena toistuvine nukkumaanpalaamisineen, ärtyneisyytenä, automaattisena käytöksenä ja sekavuutena) ja pitkät (yli yhden tunnin) virkistämättömät päiväunet ovat lisätukea antavia kliinisiä piirteitä.

²Erittäin tehokas uni (≥ 90 %) unipolygrafiassa tukee diagnoosia (kun riittämätön yöuni on suljettu pois).

³Vuorokauden uniajan diagnostinen vaatimus voidaan joutua mukauttamaan normaaleihin lapsen kehitykseen liittyviin lasten ja nuorten uniajan kestoihin samoin kuin kulttuurillisiin eroihinkin.

⁴Joskus muut kriteerit täyttävän potilaan keskimääräinen nukahtamisviive voi olla MSLT:ssä yli 8 minuuttia ja 24 tunnin kokonaisuniaika lyhyempi kuin 660 minuuttia. Kliinistä harkintaa tulee käyttää päätettäessä, onko tällaisella potilaalla idiopaattinen liikaunisuus. Erityistä huolellisuutta tulee käyttää muiden mahdollisten liiallisen uneliaisuutta aiheuttavien sairauksien tunnistamisessa. MSLT:n toistamista myöhemmin suositellaan, jos kliininen epäily idiopaattisesta liikaunisuudesta on vahva.

Kirjoittajien lisäkommentti kriteereihin:

Aivo-selkäydinnesteen oreksiinipitoisuus on idiopaattisen liikaunisuuden yhteydessä aina yli 150 pg/ml ja yleensä yli 200 pg/ml. MSLT:n osalta on huomioitava siihen liittyvät epävarmuustekijät (25).

50 %:lla niistä, jotka syystä tai toisesta nukkuvat tarpeeseensa nähden riittämättömästi (krooninen univaje, insufficient sleep syndrome), todetaan narkolepsiaan sopiva poikkeava MSLT

(31,32). Virheellisiä negatiivisia MSLT-tuloksia voivat aiheuttaa vilkeunta vähentävät lääkkeet, muun muassa useimmat masennuslääkkeet. Toisaalta SOREM-jaksoja voi esiintyä rebound-ilmion takia poikkeavan paljon, mikäli vilkeunta vähentävän lääkkeen lopettamisesta on kulu-
nut alle kaksi viikkoa. Luotettavaa tutkimusta varten kaikki piristävät, väsyttävät ja vilkeunta vähentävät lääkkeet pitäisikin tauottaa aina vähintään kahden viikon ajaksi. Rutiinimainen lääke- ja huumausaineseula auttavat arvioitaessa mahdollisia kemiallisia syitä poikkeavaan tulokseen. Vilkeunen alkaminen ennen N2-unta ja usein jo viiden minuutin kuluessa nukahtamisesta on tyyppillistä narkolepsiassa, kun taas terveillä ja muiden sairauksien yhteydessä vilkeunta edeltää yleensä N2-uni (31,32).

Aktigrafia. Aktigrafi on herkkä ranteessa pidettävä liikeaktiivisuusmittari. American Academy of Sleep Medicine (AASM) suosittelee vähintään viikon mittaista aktigrafiarekisteröintiä aina ennen MSLT:tä, jotta mahdollinen univaje ja vuorokausirytmin häiriöt voidaan tunnistaa paremmin (6). Viivästyneen unijakson diagnosoiminen helpottuu, kun aktigrafia-rekisteröintiä jatketaan vähintään kahden viikon ajan.

HLA-määrittäminen. Tyyppin 1 narkolepsia as-
sosioituu voimakkaasti kudostyyppiin HLA-DQB1*06:02. Suomessa kaikilla varmistetuilla Pandemrix-rokotuksesta tyyppin 1 narkolepsian saaneilla on ollut tämä riskialleeli. HLA-määrittämisestä voi olla hyötyä ennen lannepistoa. Jos DQB1*06:02-alleeli puuttuu, aivo-selkäydinnesteen oreksiinipitoisuus on suurella todennäköisyydellä normaali (8,33). HLA-määrittämisellä ei toisaalta ole positiivista diagnostista merkitystä, sillä suomalaisista 25–30 %:lla on kyseinen alleeli. Muun muassa HLA-DQB1*06:03 suojaaa tyyppin 1 narkolepsialta.

Aivo-selkäydinnesteen oreksiini. Aivo-selkäydinnesteen oreksiinipitoisuuden (Li-OreksA) eli hypokreetinipitoisuuden määrittäminen tulee tehdä, mikäli narkolepsiaa ei voida diagnosoida varmuudella oirekuvan, UNS-kyselyn, aktigrafian, unipolygrafian ja MSLT:n perusteella. Kansainväliset diagnostiset kriteerit edellyttävät RIA-menetelmän käyttöä oreksiinipitoisuuden määrittämisessä (6). Arvoa 110 pg/ml

pienempi pitoisuus on poikkeavan vähäinen ja viittaa oreksiinisolujen merkittävään vaurioon. Arvoa 150 pg/ml pienempi pitoisuus riittää tyyppin 1 narkolepsiadiagnoosin vahvistamiseen, jos potilaalla on myös katapleksiaa ja unipolygrafia- ja MSLT-tulokset sopivat narkolepsiaan. Tyyppin 2 narkolepsiassa aivo-selkäydinnesteen oreksiinipitoisuus on aina yli 110 pg/ml, usein 150–200 pg/ml (8,33). Tyyppin 2 narkolepsian osalta oreksiinipitoisuuksista ei ole kuitenkaan toistaiseksi yksiselitteistä konsensusta. Arvoa 200 pg/ml suuremmat pitoisuudet ovat normaaleja.

Vuorokaudenajan vaikutuksen minimoimiseksi lannepisto tulisi tehdä aamupäivällä. Jos muut löydökset ovat selvästi ristiriidassa oreksiinipitoisuuden kanssa, suositellaan määrittä-
ksen toistamista samasta aivo-selkäydinnesteenäytteestä käyttämällä eri viitenäytettä. Aivo-selkäydinnesteen pieni oreksiinipitoisuuskanta ei ole täysin spesifinen. Muita pienen oreksiinipitoisuuden syitä voivat olla aivovammat, -kasvaimet ja -tulehdukset, myrkytykset, MS-tauti ja eräät perinnölliset sairaudet (34). Mikäli potilaalla on narkolepsiaoireita, joiden katsotaan selittyvän primaarisella poikkeavuudella, kyseessä on sekundaarinen narkolepsia.

Diagnostiikan sudenkuoppia potilastapausten valossa

POTILAS 1. Tutkimushetkellä 19-vuotias naisopiskeli-
ja oli jo kuusivuotiaana lihonut voimakkaasti ja alkanut nukkua uudelleen päivänunia. Hän alkoi usein työntää kielenkärkeään ulos suustaan. Hän nukahteli joka päivä koulutunneilla mutta yleensä heräsi itsestään nopeasti eikä joutunut pahoihin vaikeuksiin. Vastaanotolla hän kertoi nukahdelleensa myös syödessään ja kävellessään sekä kesken tietokonepelin ja ylioppilaskirjoitus-
ten. Ajoittain tavaroita putosi käsistä nauraessa. Hän heräili yön aikana vähintään kuusi kertaa. Neurologisessa statuksessa ei todettu poikkeavaa. Painoindeksi oli 30,0 kg/m². Unipolygrafiassa nukahtamisviive oli 3,5 minuuttia ja viive vilkeunen alkuun neljä minuuttia. Yön tehokkuus oli huonohko (78 %). Uniapneaa ei todettu, apnea-hypopneaindeksi (AHI) oli 4,7. MSLT:ssä potilaan keskimääräinen nukahtamisviive oli 0,75 minuuttia. Vilkeunta todettiin kaikissa osarekisteröinnis-
sä. Aivo-selkäydinnesteen oreksiinipitoisuus oli 52 pg/ml, mikä varmisti tyyppin 1 narkolepsiadiagnoosin.

Potilas oli sairastunut narkolepsiaan todennäköises-

ti jo kuusivuotiaana, mutta hän hakeutui diagnostiisiin tutkimuksiin vasta yli kymmenen vuotta myöhemmin luettuaan lehdestä narkolepsiasta.

POTILAS 2. Yhdeksäntoistavuotias raskaan ajoneuvon kuljettaja oli kokenut päiväväsymystä useamman vuoden ajan, mutta väsymys oli selvästi pahentunut viimeksi kuluneen vuoden aikana. Hänellä ei ollut katapleksiaan viittaavia oireita, mutta ajoittain ilmeni unihalvauksia, nukahtamisvaiheen aistiharhoja ja painajaisia. Unipolygrafiassa ei todettu uniapneaan tai yölliseen raajaliikehäiriöön viittaavaa. Nukahtamisviive oli vain kaksi minuuttia, mutta vilkeuni viive 115 minuuttia eli normaali. Unen rakenne oli tavanomainen ja kokonaisuniaika oli 6,9 tuntia. MSLT:ssä potilas nukahti joka kerta nopeasti ja keskimääräinen nukahtamisviive oli 4,4 minuuttia. Hän vaipui joka kerta myös keskisyvään uneen ja kerran syvään uneen. Kolmannessa ja viidennessä otoksessa todettiin vilkeunta. Unipäiväkirjan perusteella hän nukkui arkisin noin seitsemän tuntia ja lauantaisin pitkälle aamupäivään. Lisäksi kahden viikon aikana oli ollut yksi yövuoro, mutta potilas kertoi nukahtavansa aina nopeasti vuorokaudenajasta riippumatta eivätkä yövuorot hänen mielestään olleet pahentaneet tilannetta.

Oireiden ja löydösten vuoksi potilaalle asetettiin tyypin 2 narkolepsian diagnoosi. Hänelle aloitettiin modafiinililääkitys. Koska narkolepsiapotilas ei saa ajaa raskaita kulkuneuvoja eikä työnantajalla ollut tarjota korvaavia tehtäviä, potilaalle kirjoitettiin sairauslomaa. Sairauslomalla potilaalla oli aikaa nukkua 9–10 tuntia yössä, minkä seurauksena päiväväsymys poistui vähitellen täysin. Potilas huomasi vasta jälkeenpäin, että oli ollut todella uupunut työstään, koska oli tehnyt pitkään runsaasti ylityötä. Vaikka hän otti modafiiniä vain puoliikkaan tablettiin eli 50 mg aamulla, se vaikeutti nukahtamista illalla, joten hän lopetti lääkkeen käytön. Syntyi epäily diagnoosin oikeellisuudesta, ja tutkimukset toistettiin. Tällä kertaa tehtiin myös kahden viikon aktigrafiarekisteröinti. Sen perusteella unijakso oli ilman vuorotyötä säännöllinen, unen laatu oli hyvä ja määrä lähes aina riittävää. Uudessa unipolygrafiassa nukahtamisviive oli neljä minuuttia ja unen kokonaismäärä yhdeksän tuntia. MSLT:ssä potilas nukahti kolmessa otoksessa ja keskimääräinen nukahtamisviive oli 14,9 minuuttia eli normaali. Vilkeunta ei esiintynyt lainkaan.

Potilaalle tehtiin myöhemmin vielä valveillapysymistesti (maintenance of wakefulness test, MWT), jossa hän ilman lääkitystä torkahti kerran juuri ennen rekisteröinnin päättymistä eli keskimääräinen nukahtamisviive oli 40 minuuttia. Potilaan narkolepsiadiagnoosi kumottiin, ja hän sai jatkaa raskaiden ajoneuvojen kuljettamista. Potilas totesi itsekin jo ymmärtäneensä riittävän levon tärkeyden.

POTILAS 3. Kolmetoistavuotias poika oli saanut Pandemrix-rokotuksen joulukuussa 2009, ja maaliskuussa 2010 alkoi ilmaantua tahatonta nukahtelua koulumatkoilla, koulutunneilla ja läksyjä tehtäessä. Hän oli

TAULUKKO 4. Tyypin 1 narkolepsian erotusdiagnoosiin kuuluvia huomioitavia sairauksia, tiloja tai tilanteita.

Tyypin 2 narkolepsia

Idiopaattinen liikauniisuus (idiopaattinen hypersomnia)

Uniapnea

Sirkadianaisen rytmin häiriöt (viivästynyt tai aikaistunut unijakso)

Unideprivaatio ja riittämätön yöuni

Vuorotyöunihäiriö

Vilkeunen aikainen käyttäytymishäiriö (RBD)

Levottomat jalat ja yöllinen jaksittainen raajaliike-oireyhtymä (PLMD)

Muut neurologiset sairaudet (aivovammat, MS-tauti, aivotulehdukset, aivokasvaimet, aivoverenkiertohäiriöt)

Krooninen väsymysoireyhtymä

Tarkkaavuushäiriö (ADD) tai aktiivisuuden tarkkaavuuden häiriö (ADHD)

Harvinaiset periytyvät sairaudet, neurologiset kehitysvammat

Psykiatriset häiriöt: dystymia, ahdistushäiriöt, masennus ja skitsofrenia

Epilepsia

Synkopaaliset kohtaukset, autonomisen hermoston toimintahäiriöt

Lääkkeiden tai päihteiden käyttö

Lääke- ja etuisuushakuisuus, simulointi

huomannut jalkojensa voimien pettäneen muutaman kerran kavereiden kertoessa vitsejä. Hän näki runsaasti painajaisia, ja ajoittain illalla vuoteessa ollessaan hänellä oli tunne, että joku toinen henkilö oli huoneessa. Unitutkimusten tulokset olivat narkolepsialle tyypilliset ja aivo-selkäydinnesteen oreksiinipitoisuus mittaamattoman pieni. Diagnoosiksi vahvistettiin Pandemrix-rokotuksen laukaisema tyypin 1 narkolepsia. Hänelle aloitettiin narkolepsian lääkehoito, ja hän sai tietoa lääkkeettömistä hoidoista, muun muassa ravitsemuksesta (esimerkiksi hiilihydraattien vaikutus väsymykseen). Sitten hän on opiskellut, työllistynyt asentajan ammattiin ja tehnyt hieman lyhennettyä työpäivää. Hän on saanut vapautuksen asevelvollisuuden suorittamisesta. MWT:ssä keskimääräinen nukahtamisviive oli 35 minuuttia, ja potilaalla on ryhmän 1 ajokortti. Lääkevahtovakuutuspooli on korvannut lääkitys- ja sairaanhoitokulut, ja hän on saanut kertaluonteisen tilapäisen haitan korvauksen.

POTILAS 4. Kolmekymmentäseitsemänvuotias nainen tuli tutkimuksiin vuonna 2005 päiväaikaisen väsymyksen vuoksi. Hän kertoi kärsineensä unihäiriöistä 3–4 vuoden ajan. Hänellä oli aiemmin todettu keskivaikea masennus ja sekamuotoinen sidekudossairaus. Huonolaatuisen yönensä vuoksi potilas oli saanut

TAULUKKO 5. Narkolepsian ja muiden unihäiriöiden erotusdiagnostisia oireita ja löydöksiä.

	Tyyppin 1 narkolepsia	Tyyppin 2 narkolepsia	Idiopaattinen liikaunisuus	Univaje	Viivästynyt unijakso	Uniapnea
Päiväväsymys	Kyllä	Kyllä	Kyllä	Kyllä	Kyllä	Kyllä
Toistuvat katapleksiat	Kyllä ¹	Ei	Ei	Ei	Ei	Ei
Yöunen laatu	Huono	Huono	Hyvä	Vaihtelee	Vaihtelee	Vaihtelee
Hypnagogiset aisti-harhat	Usein	Joskus	Harvoin	Harvoin	Harvoin	Harvoin
Voimakas aamu-väsymys	+/-	+/-	Kyllä	+/-	Kyllä	+/-
Päiväunet	Lyhyitä, virkistävät	Lyhyitä, virkistävät	Pitkiä, eivät virkistä	Vaihtelee	Vaihtelee	Vaihtelee
UNS ≥ 14	> 90 %	+/-	+/-	Harvoin	Harvoin	Harvoin
PSG, unen tehokkuus	< 90 %	< 90 %	≥ 90 %	≥ 90 %	≥ 90 %	Vaihtelee
AHI > 5	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	Aina
AHI > 15	Harvoin	Harvoin	Ei	Ei	Ei	Aina keski-vaikeassa
MSLT, SL < 8 min	Yleensä	Aina ²	Usein ³	Usein	Usein	Usein
≥ 2 SOREMP	Yleensä	Aina ²	Joskus	Joskus	Joskus	Joskus
DQB1*06:02	> 98 %	45 % (6)	25–30 %	25–30 %	25–30 %	25–30 %
DQB1*06:03	< 1 %	?	20–30 %	20–30 %	20–30 %	20–30 %
Li-OreksA, pg/ml	< 150 ⁴	150–200	≥ 150	≥ 200	≥ 200	≥ 200

UNS = Ullanlinnan narkolepsia-asteikon pistemäärä, PSG = unipolygrafia, AHI = apnea-hypopneaindeksi, MSLT = univiivetestti, SL = nukahtamisviive, SOREMP = vilkeunialkuinen unijakso (sleep-onset REM period), Li-OreksA = aivo-selkäydinnesteen oreksiini A -pitoisuus

¹Joskus katapleksia ilmaantuu vasta yli kymmenen vuoden kuluttua sairauden alusta.

²Tutkimuksen toistaminen voi kuitenkin aiheuttaa toisenlaisen tuloksen.

³Idiopaattisessa liikaunisuudessa lyhyen univiiveen vaihtoehtona on, että vuorokautisen unen määrä on yli 11 tuntia.

⁴Selvästi poikkeavan aivo-selkäydinnesteen oreksiinipitoisuuden raja on < 110 pg/ml (RIA-menetelmää käytettäessä). Suomessa alimman kolmanneksen raja on 150 pg/ml. Normaalisti Li-OreksA-arvo on ≥ 200 pg/ml.

aiemmin tsopiklonia, joka ei ollut vaikuttanut oireisiin. Tarkassa anamneesissa ilmeni tahaton nukahtelu ja katapleksia-kohtauksia useita kertoja viikossa. Kliinissä tutkimuksessa ei havaittu poikkeavaa. Epworthin uneliaisuusasteikon (ESS) mukainen pistemäärä oli 18 ja UNS-pistemäärä 22. Aktigrafiassa todettiin vähentynyt unen tehokkuus (70–75 %). Unipolygrafiassa ei ollut viitteitä uniapneasta. Jaksoittainen raajaliikeindeksi (periodic leg movement index, PLMI) oli poikkeava, 24/t. MSLT:ssä nukahtamisviive oli 7,6 minuuttia ja vilkeunta todettiin kahdessa rekisteröinnissä neljästä. Potilas oli HLA-DQB1*06:02-positiivinen. Aivo-selkäydinnesteen oreksiinipitoisuus oli 127 pg/ml, ja diagnosoitiin tyyppin 1 narkolepsia. Hoidoksi aloitettiin modafiniili ja myöhemmin myös venlafaksiini ja natriumoksibaatti. Nykyään potilas nukkuu lyhyet päiväunet töissä sekä bussimatalla töihin menessään ja töistä tullessaan. Katapleksia-kohtauksia ei ole ollut enää viime vuosina.

POTILAS 5. Kuusitoistavuotias tyttö tuli epäillyn narkolepsian takia jatkotutkimuksiin ja lääkehoidon tarpeen arvioon. Hän kertoi ajoittaisista polvien pettä-

miskohtauksista nauraessaan tyttöporukassa. Hän muisteli tällaisia kohtauksia olleen jo kolme vuotta aiemmin. Hän oli saanut Pandemrix-rokotuksen ennen oireiden alkua. Hänelle oli tehty aiemmin MSLT, jossa nukahtamisviive oli ollut 3,5 minuuttia, ja neljässä rekisteröinnissä oli todettu kolme SOREM-jaksoa. Aktigrafiatai unipolygrafiaa ei ollut tehty ennen MSLT:tä. Tarkennetun anamneesin ja unikyselyvastausten perusteella heräsi kuitenkin epäily diagnoosin oikeellisuudesta. ESS-pistemäärä 14 oli suuri, mutta UNS-pistemäärä vain kahdeksan, mikä on harvinaista narkolepsian yhteydessä (katkaisupisteraja on 14). Katapleksia-anamneesiin ei riittänyt varman katapleksian toteamiseen. Kohtauksia oli ollut vain muutamia, ja potilas kuvasi niitä hieman epämääräisesti.

Aktigrafiassa todettiin selvästi viivästynyt unijakso. Tutkittava oli DQB1*06:02-positiivinen, joten tehtiin vielä lannepisto, ja oreksiinipitoisuus oli 340 pg/ml. Tyttö oli helpottunut kuullessaan, että hän ei sairasta narkolepsiaa, vaan kyseessä oli selvästi viivästynyt unijakso ja siihen liittyvä päiväväsymys.

Lopuksi

Koska narkolepsiadiagnoosi on elinikäinen ja ”antaa passin” käyttää voimakkaita keskushermostoon vaikuttavia lääkkeitä, diagnoosin on oltava varma. Mikäli lääkkeistä ei tunnu olevan apua tai mikäli oirekuva ei ole täysin tyyppinen, diagnoosi täytyy varmistaa. Tyypin 2 narkolepsia on huomattavasti harvinaisempi kuin tyypin 1 narkolepsia. Sen erottaminen idiopaattisesta liikaunisuudesta voi olla vaikeaa (6,10). Unen puute ja muut sairaudet on suljettava huolellisesti pois ennen kuin voidaan diagnosoida idiopaattinen liikaunisuus. Aktigrafian, unipolygrafian ja MSLT:n toistamista kansain-

välisten standardien mukaan tulee joskus harvita. Aivojen kuvantamistutkimukset saattavat tulla erotusdiagnostisesti kyseeseen.

Narkolepsian yhteydessä todettujen uusien vasta-aineiden merkitys diagnostiikassa vaatii vielä lisäselvityksiä (35). Erotusdiagnostiikassa huomioitavia päiväaikaisen väsymyksen aiheuttajia luetellaan **TAULUKOSSA 4** ja narkolepsian ja muiden unihäiriöiden erotusdiagnostisia oireita ja löydöksiä **TAULUKOSSA 5. INTERNETTAULUKOSSA** esitetään narkolepsian diagnostinen päättelypuu. ■

MARKKU PARTINEN, LKT, professori, neurologian erikoislääkäri, unilääketieteen erityispätevyys
Suomen narkolepsiatutkimuskeskus, Helsinginlinikka, tutkimuskeskus Vitalmed
Member of the board, EU Narcolepsy Network

ANNIINA ALAKUIJALA, LT, kliinisen neurofysiologian erikoislääkäri, unilääketieteen erityispätevyys
Kliinisen neurofysiologian osasto, HUS Kuvantaminen

TOMI SARKANEN, LL, neurologian erikoislääkäri
TAYS, Neuroalat ja kuntoutus
Suomen narkolepsiatutkimuskeskus, Helsinginlinikka, tutkimuskeskus Vitalmed

GABRIELE SVED, LL, neurologian erikoislääkäri, unilääketieteen erityispätevyys
Suomen narkolepsiatutkimuskeskus, Helsinginlinikka, tutkimuskeskus Vitalmed

SIDONNAISUUDET

Markku Partinen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Bioprojet, UCB-Pharma, Idorsia, MSD, Läkemiddelsverket, GSK, Lundbeck, Orion)
Anniina Alakuijala: Ei sidonnaisuuksia
Tomi Sarkanen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Orion)
Gabriele Sved: Ei sidonnaisuuksia

SUMMARY

Diverse symptoms and current diagnostics of narcolepsy

Narcolepsy belongs to sleep disorders of central origin. The main symptoms are excessive daytime sleepiness, sleep attacks, cataplexy, and disturbed sleep. Other symptoms of narcolepsy are for example hallucinations during sleep-wake transitions and sleep paralyzes. Narcolepsy is divided into two different forms. In narcolepsy type 1, the orexin levels in the cerebrospinal fluid are exceptionally low. In narcolepsy type 2, orexin levels are normal and cataplexy is absent. As for differential diagnosis, it is essential to exclude other causes for daytime sleepiness, including lack of sleep, delayed sleep phase syndrome, sleep apnea, chronic fatigue syndrome, ADHD, periodic hypersomnias, and psychiatric and somatic diseases (like diabetes and hypothyroidism). Secondary narcolepsy may be caused by brain injuries, brain tumors, and some rare hereditary diseases.

KIRJALLISUUTTA

1. Partinen M, Kornum BR, Plazzi G, ym. Narcolepsy as an autoimmune disease: the role of H1N1 infection and vaccination. *Lancet Neurol* 2014;13:600–13.
2. Pizzi F, Peltola H, Sarkanen T, ym. Childhood narcolepsy with cataplexy: comparison between post-H1N1 vaccination and sporadic cases. *Sleep Med* 2014;15:262–5.
3. Nohynek H, Jokinen J, Partinen M, ym. Pandemiarokotteen yhteys lasten narkolepsian esiintyvyyden äkilliseen lisääntymiseen Suomessa. *Suom Lääkäril* 2012; 67:1035–44.
4. Partinen M, Saarenpää-Heikkilä O, Ilveskoski I, ym. Lasten narkolepsian ilmaantuvuuden lisääntyminen ja kliininen oirekuva vuoden 2009 Pandemix-rokotekampanjan jälkeen. *Suom Lääkäril* 2012;67:1045–52.
5. Sarkanen T, Alakuijala A, Dauvilliers Y, ym. Incidence of narcolepsy after H1N1 influenza and vaccinations: systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2017;136:462–9.
6. International classification of sleep disorders. 3. painos. Diagnostic and coding manual (ICSD-3). Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine 2014.
7. Sarkanen T, Vaarala O, Julkunen I, ym. Narkolepsia autoimmuunisairautena. *Duodecim* 2015;131:37–44.
8. Andlauer O, Moore H, Hong SC, ym. Predictors of hypocretin (orexin) deficiency in narcolepsy without cataplexy. *Sleep* 2012;35:1247–55.
9. Baumann CR, Mignot E, Lammers GJ, ym. Challenges in diagnosing narcolepsy without cataplexy: a consensus statement. *Sleep* 2014;37:1035–42.
10. Sonka K, Susta M, Billiard M. Narcolepsy with and without cataplexy, idiopathic hypersomnia with and without long sleep time: a cluster analysis. *Sleep Med* 2015;16:225–31.
11. Himanen SL, Alakuijala A. Onko minulla narkolepsia? – päiväsymysoireen tutkiminen. *Suom Lääkäril* 2013;68:53–61.
12. Yoss RE, Daly DD. Narcolepsy. *Arch Intern Med* 1960;106:168–71.
13. Luca G, Haba-Rubio J, Dauvilliers Y, ym. Clinical, polysomnographic and genome-wide association analyses of narcolepsy with cataplexy: a European Narcolepsy Network study. *J Sleep Res* 2013;22:482–95.
14. Overeem S, van Nues SJ, van der Zande WL, ym. The clinical features of cataplexy: a questionnaire study in narcolepsy patients with and without hypocretin-1 deficiency. *Sleep Med* 2011;12:12–8.
15. Partinen M. Suomalaisien miesten nukumistottumukset ja unihäiriöt ennen varusmiespalvelusta, varusmiespalveluksen aikana ja sen jälkeen. *Sotilaslääket Aikak* 1982;57(Suppl 1):1–96.
16. Billiard M, Alperovitch A, Perot C, Jammes A. Excessive daytime somnolence in young men: prevalence and contributing factors. *Sleep* 1987;10:297–305.
17. Hublin C, Kaprio J, Partinen M, ym. The Ullanlinna narcolepsy scale: validation of a measure of symptoms in the narcoleptic syndrome. *J Sleep Res* 1994;3:52–9.
18. Pillen S, Pizzi F, Dhondt K, ym. Cataplexy and its mimics: clinical recognition and management. *Curr Treat Options Neurol* 2017;19:23.
19. Fortuyn HA, Lappenschaar GA, Nienhuis FJ, ym. Psychotic symptoms in narcolepsy: phenomenology and a comparison with schizophrenia. *Gen Hosp Psychiatry* 2009; 31:146–54.
20. Sharpless BA, Barber JP. Lifetime prevalence rates of sleep paralysis: a systematic review. *Sleep Med Rev* 2011;15:311–5.
21. Szakacs A, Hallbook T, Tideman P, ym. Psychiatric comorbidity and cognitive profile in children with narcolepsy with or without association to the H1N1 influenza vaccination. *Sleep* 2015;38:615–21.
22. Partinen M. Nutrition and sleep. Kirjassa: Chokroverty S, toim. Sleep disorders medicine basic science, technical considerations and clinical aspects. New York: Springer 2017, s. 539–58.
23. Poli F, Overeem S, Lammers GJ, ym. Narcolepsy as an adverse event following immunization: case definition and guidelines for data collection, analysis and presentation. *Vaccine* 2013;31:994–1007.
24. Sarkanen T, Niemela V, Landtblom AM, ym. Psychosis in patients with narcolepsy as an adverse effect of sodium oxybate. *Front Neurol* 2014;5:1–5.
25. Goldbart A, Peppard P, Finn L, ym. Narcolepsy and predictors of positive MSLTs in the Wisconsin sleep cohort. *Sleep* 2014;37:1043–51.
26. Ruoff CM, Reaven NL, Funk SE, ym. High rates of psychiatric comorbidity in narcolepsy: findings from the Burden of Narcolepsy Disease (BOND) study of 9,312 patients in the United States. *J Clin Psychiatry* 2017;78:171–6.
27. Sarkanen T, Alakuijala A, Partinen M. Clinical course of H1N1-vaccine-related narcolepsy. *Sleep Med* 2016;19:17–22.
28. Thorpy MJ, Krieger AC. Delayed diagnosis of narcolepsy: characterization and impact. *Sleep Med* 2014;15:502–7.
29. Andlauer O, Moore H, Jouhier L, ym. Nocturnal rapid eye movement sleep latency for identifying patients with narcolepsy/hypocretin deficiency. *JAMA Neurol* 2013;70:891–902.
30. Ruoff C, Pizzi F, Trotti LM, ym. The MSLT is repeatable in narcolepsy type 1 but not narcolepsy type 2: a retrospective patient study. *J Clin Sleep Med* 2018;14:65–74.
31. Kretschmar U, Werth E, Sturzenegger C, ym. Which diagnostic findings in disorders with excessive daytime sleepiness are really helpful? A retrospective study. *J Sleep Res* 2016;25:307–13.
32. Murer T, Imbach L, Hackius M, ym. Optimizing MSLT specificity in narcolepsy with cataplexy. *Sleep* 2017. DOI: 10.1093/sleep/zsx173.
33. Schneider L, Mignot E. Diagnosis and management of narcolepsy. *Semin Neurol* 2017;37:446–60.
34. Scammell TE. Secondary narcolepsy. Kirjassa: Culebras A, toim. Sleep disorders and neurologic diseases. 2. painos. New York: CRC Press 2007, s. 117–34.
35. Sadam H, Pihlak A, Kivilä A, ym. Prostaglandin D2 receptor dp1 antibodies predict vaccine-induced and spontaneous narcolepsy type 1: large-scale study of antibody profiling. *EBioMedicine* 2018;29:47–59.